



TITLE:

上部尿路上皮内癌1例を含む腎盂尿細胞診陽性の3症例について

AUTHOR(S):

松島, 正浩; 柳下, 次雄; 深沢, 潔; 松本, 英亜; 安藤, 弘;
辻本, 志朗; 海老原, 善郎

CITATION:

松島, 正浩 ...[et al]. 上部尿路上皮内癌1例を含む腎盂尿細胞診陽性の3症例について. 泌尿器科紀要 1983, 29(6): 683-691

ISSUE DATE:

1983-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120184>

RIGHT:

上部尿路上皮内癌1例を含む腎盂尿細胞診陽性の3症例について

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

松島 正浩・柳下 次雄・深沢 潔・松本 英亜・安藤 弘

東邦大学医学部附属大森病院病理学研究室

辻 本 志 朗・海老原 善 郎

THREE CASES OF POSITIVE CYTOLOGY OF CATHETERIZED URINE FROM UPPER URINARY TRACTS INCLUDING ONE OF UPPER URINARY TRACT CIS

Masahiro MATSUSHIMA, Tsuguo YAGISHITA, Kiyoshi FUKASAWA,
Hidetsugu MATSUMOTO and Ko ANDO

From the Department of Urology, School of Medicine, Toho University

(Director: Prof. K. Ando)

Shiro TSUJIMOTO and Yoshiro EBIHARA

From the Department of Pathology, School of Medicine, Toho University

Three cases of positive cytology of exfoliative urine were studied by endoscopy, IVP and RP, in which no papillary tumors could be detected in renal pelvis, ureter, bladder or urethra, while the random biopsy of bladder mucosa showed no evidence of carcinoma in situ. However, repeated cytology of ureter catheter urine consistently gave positive results, being suggestive of upper urinary tract CIS. In one case, following left total nephroureterectomy and right total ureterectomy with nephrostomy, histological examination revealed carcinoma in situ in the left renal pelvis and ureter as well as in the right ureter. At 11 months post-operatively, we lost this patient for bronchopneumonia. The 2 other cases are presently being treated with oral anti-cancer agents.

Key words: Carcinoma in situ of upper urinary tracts, Occupational urinary tracts tumor, Cytology

はじめに

膀胱鏡検査で膀胱内腔に腫瘍所見が認められないにもかかわらず、尿中に癌細胞を認め、経尿道的な random biopsy あるいは膀胱摘出後の組織学的検査から、膀胱癌と診断される症例の存在があきらかとなり、このような膀胱癌は膀胱上皮内癌（carcinoma in situ）と呼ばれ、その報告例も年々増加している。しかるに上部尿路の細胞診陽性所見以外に診断上の陽性所見の得られない上部尿路上皮内癌の報告はまれで、

最近まで6例を数えるにすぎない¹⁻⁶⁾。われわれは上部尿路細胞診陽性の3症例を経験したので報告する。そのうちの1例は左腎尿管全切除術と右尿管全切除術を施行することにより確定診断をおこなうことのできた両側上部尿路上皮内癌であった。

症 例

症例—1

患者：加○常○殿 59歳，男性，某染料工場勤務
初診：1971年3月12日

主訴：社内検診でパパニコラ尿中細胞診が class V であるため精査を希望する。

家族歴、既往歴：特記すべき事はない。

職業歴：過去6年間ベンチジンの製造作業に従事していた。

現病歴：パパニコラ尿中細胞診陽性転化後、定期的膀胱鏡検査を3カ月ごとに、定期的排泄性腎盂造影を6カ月ごとにおこなっていたところ1977年9月19日、膀胱三角部に小乳頭状腫瘍を1コ発見した。

現症：体格、栄養ともに中等度、貧血、黄疸は認められず、血圧136~88 mmHg、脈搏70/分、整、緊張良好、胸腹部に理学的異常所見を認めず、生殖器系にも異常所見はない。

入院：1977年9月19日

入院時諸検査成績：

血液所見；RBC 439×10^4 , Hb 10 g/dl, Ht 33%, WBC 6,900

血液生化学所見；TP 7.7 g/dl, BUN 18.8 mg/dl, creatinine 1.5 mg/dl, Na 141 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 104 mEq/L, ALP 137 mU/ml, ACP 2.2 単位 (K.A.) LDH 183 mU/ml, ヲ氏反応(-)

肝機能検査；正常

腎機能検査；PSP 15分値30%, 120分値合計70%

検尿所見；蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン N(+), 赤血球多数/1視野, 白血球1~2/1視野, 上皮細胞3~4/1視野, 円柱(-) パパニコラ尿中細胞診 Class V (Fig. 1)

心電図；正常

X線検査；胸部単純撮影に異常所見はない。排泄性腎盂造影および逆行性腎盂造影で上部尿路および膀胱に異常所見は認められない (Fig. 2)。

膀胱腫瘍の試験切除片の組織学的所見：移行上皮癌 grade II

治療：1977年9月19日、TUR をおこなった。その後3カ月ごとの定期的膀胱鏡検査と毎月パパニコラ尿中細胞診検査を施行した。尿中細胞診は術後一時陰性化したが、1978年11月より再び class V となったので、疑わしい部分の膀胱粘膜生検や排泄性腎盂造影をおこない腫瘍発見に努めたが、いずれも正常所見であった。尿中細胞診 class V が依然として持続するので1980年2月21日精査のため再入院した。尿管カテーテル尿の細胞診による部位診断を施行したところ、右腎盂尿は class III, 右尿管尿では25 cm 以下はすべて class V であり、左腎盂尿は class IV, 左尿管尿は25 cm 以下がすべて class V であった (Fig. 3)。再度の排泄性腎盂造影でも両側上部尿路はほぼ正常と思われる所見

を示していたが、しいて言えば尿管の硬直性が指摘できる程度であった。手術に対し遅疑逡巡したが、両側上部尿路の carcinoma in situ を疑い、1980年7月21日、経腹的に膀胱を曠置して左腎尿管全切除術、右尿管全切除術と右腎造瘻術を施行した。両側尿管はいずれも膀胱部分切除を含め完全に切除した。摘出標本は肉眼的には腫瘍を認めなかったが (Fig. 4, 5), 組織学的検査では左腎盂と尿管のほぼ全域で carcinoma in situ, grade I ~ II と診断された (Fig. 6, 7)。右尿管では上部から中部に連続して dysplastic epithelium がみられたが carcinoma in situ, grade I との鑑別は困難であった (Fig. 8)。術後、右腎盂尿の細胞診は陰性で約3カ月間は経過良好であったが、その後腎盂腎炎を繰り返し、食欲不振、貧血が著しくなり、化学療法や中心静脈栄養法などを施行したが全身状態が悪化して術後11カ月後の1981年6月7日に死亡した。剖検所見は右残腎には著しい化膿性腎盂腎炎があり、腎盂粘膜には左腎と同様の異型性細胞の増殖が見られたが、この変化は腎実質集合管にもみられたがそれ以上の浸潤はなかった。また、曠置膀胱をはじめその他の部位にも悪性所見は認めず、直接死因は著しい気管支肺炎によるものと診断された。

症例—2

患者：小○喜○二殿 71歳、男性 某染料工場勤務
初診：1973年2月21日

主訴：社内検診のパパニコラ尿中細胞診が class V であるので精査を希望する。

家族歴：既往歴：特記すべき事はない。

職業歴：1956年から10年間ベンチジンの製造工程に従事していた。

現病歴：1980年10月よりパパニコラ尿中細胞診が class V となったが、膀胱鏡検査や排泄性腎盂造影では尿路腫瘍が発見できないため、精査の目的で1981年1月11日入院した。

入院時諸検査成績：

血液所見；RBC 420×10^4 , Hb 11 g/dl, Ht 34%, WBC 5,500

血液生化学所見；TP 7.0 g/dl, BUN 19 mg/dl, creatinine 1.0 mg/dl, Na 140 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 105 mEq/L, ALP 140 mU/ml, ACP 2.0 単位 (KA) LDH 183 mU/ml ヲ氏反応(-)

肝機能検査；正常

腎機能検査；PSP 15分値25%, 120分値合計75%

検尿所見；蛋白(-) 糖(-) ウロビリノーゲン N(+) 赤血球1~2/1視野 白血球1~2/1視野 上皮細胞5~6/1視野 円柱(-) パパニコラ尿中

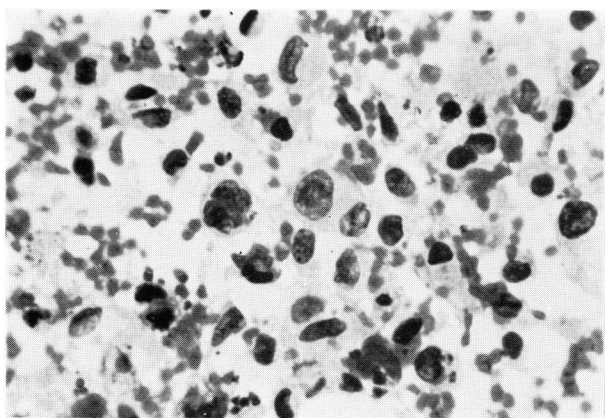


Fig. 1. Smear from midstream urine, Papanicolaou, reduced from $\times 280$

CYTOLOGIC EXAMINATION
(PAPANICOLAOU TECHNIQUE)

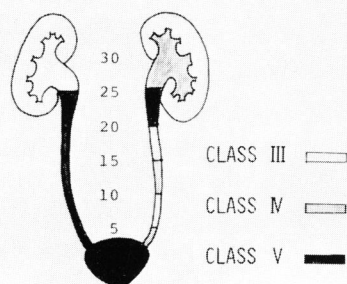


Fig. 3

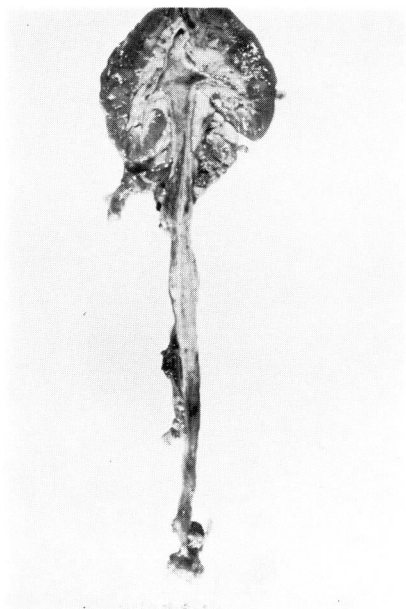


Fig. 4. Gross finding of left kidney and ureter

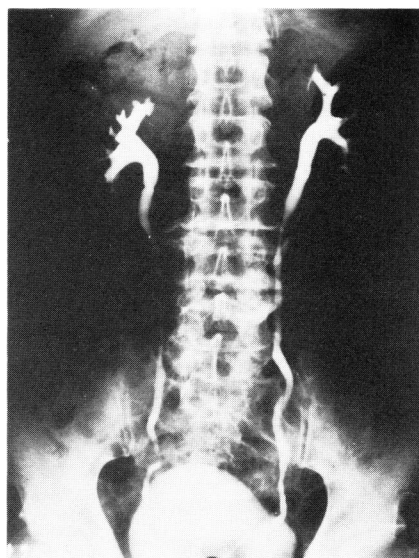


Fig. 2. Case 1. RP findings are within normal limits



Fig. 5. Gross finding of right ureter

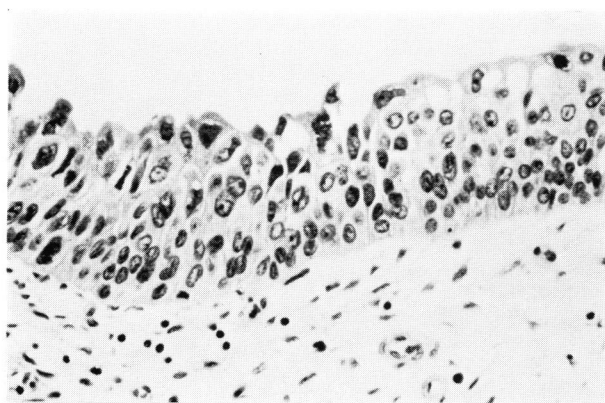


Fig. 6. Microscopic finding of L-renal pelvis

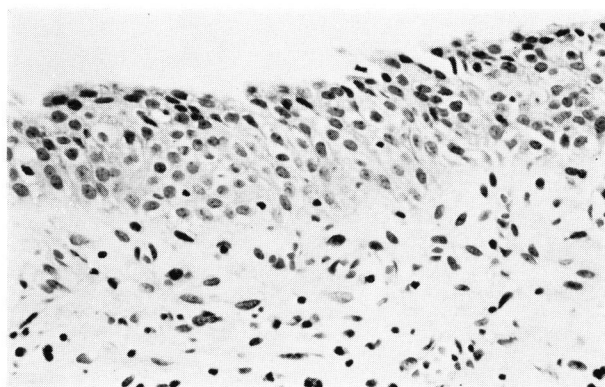


Fig. 7. Microscopic finding of L-ureter

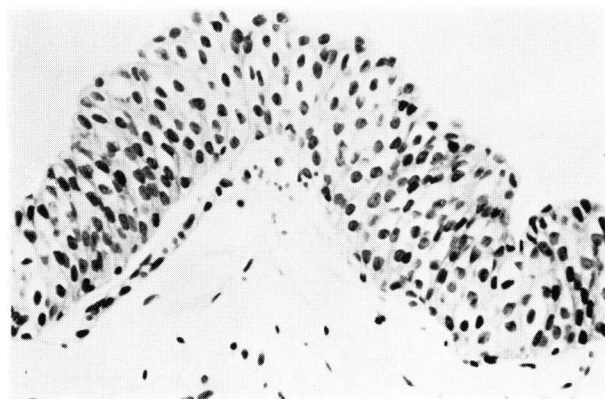


Fig. 8. Microscopic finding of R-ureter



Fig. 9. Smear from mid stream urine, Papanicolaou, reduced from $\times 280$

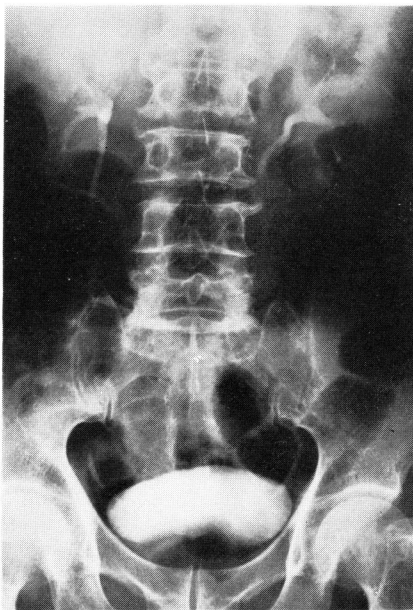


Fig. 10. Case 2. IVP findings are within normal limit

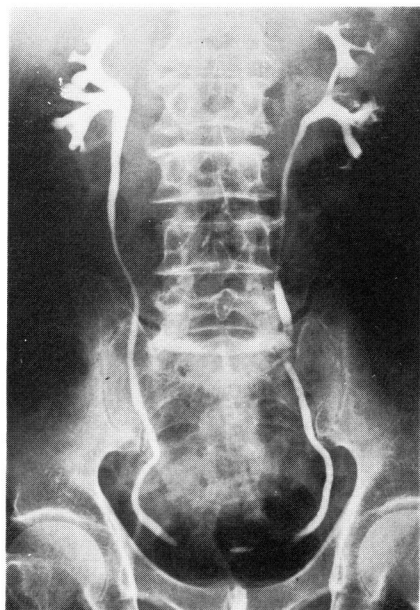


Fig. 11. Case 2. RP findings are within normal limit

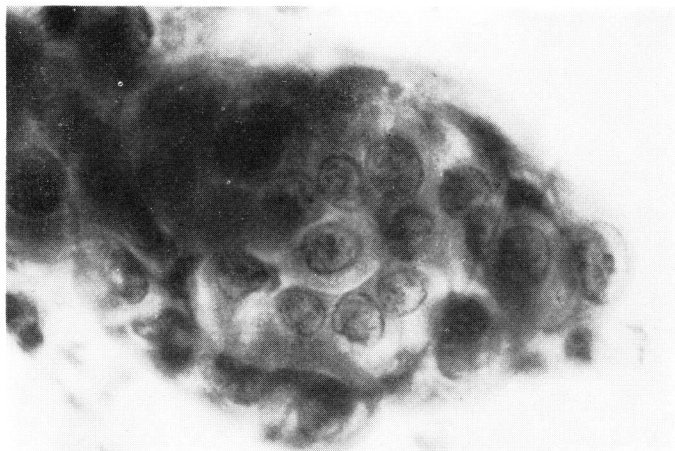


Fig. 12. Smear from right ureteral urine, Papanicolaou, reduced from $\times 280$

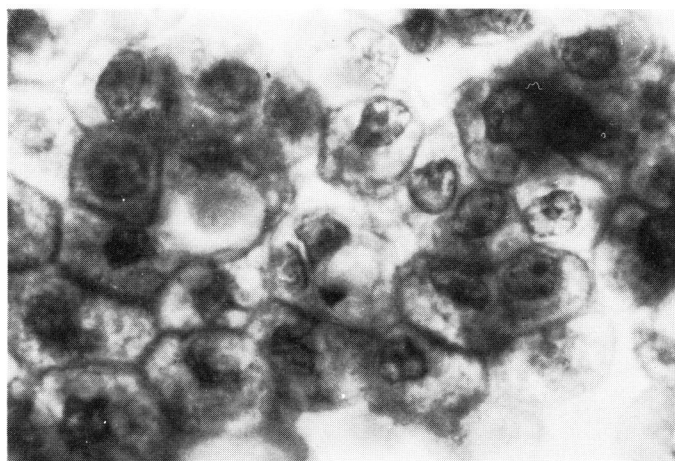


Fig. 13. Smear from left ureteral urine, Papanicolaou, Reduced from $\times 280$

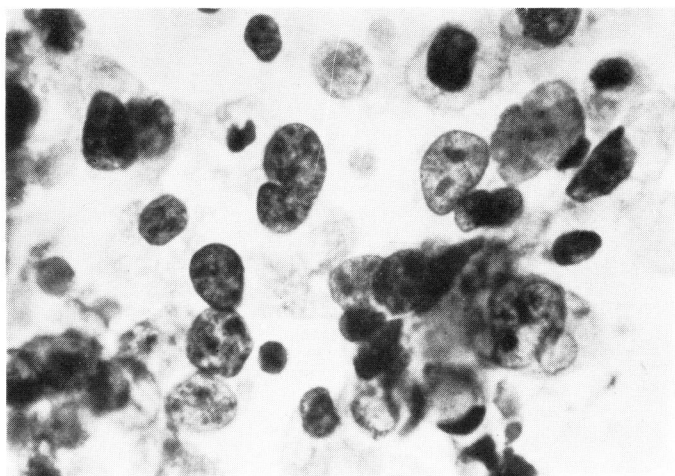


Fig. 14. Smear from mid stream urine, Papanicolaou, Reduced from $\times 280$

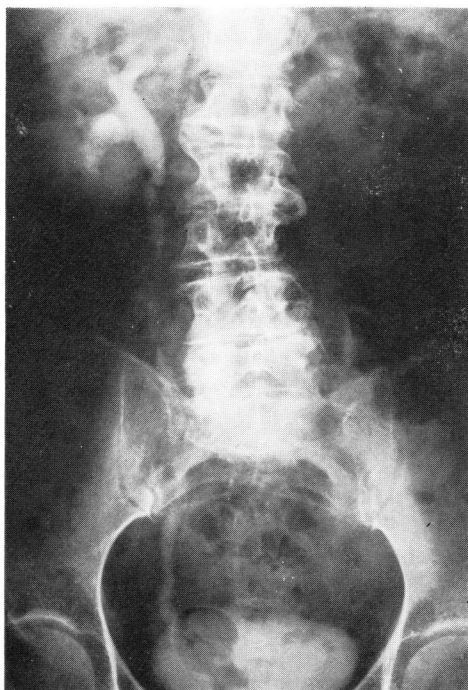


Fig. 15. Case 3. IVP finding shows slight hydronephrosis and hydroureter



Fig. 16. Case 3. RP reveals no filling defect

細胞診 class V (Fig. 9)

心電図；正常

X線検査；胸部単純撮影に異常所見はみられない。排泄性腎盂造影で上部尿路および膀胱に異常所見をみない (Fig. 10) 逆行性腎盂造影を施行したが Fig. 11のごとく、両側腎盂尿管に腫瘍を疑わせる異常所見は認められない。

組織生検；膀胱の random biopsy を数回施行したが正常所見であった。

両側尿管カテーテル尿の細胞診；両側尿管尿ともに class IIIb (Fig. 12, 13) と診断された。以上の結果より両側上部尿路の carcinoma in situ と考え、現在外来患者としてフトラフルを投与しながら経過観察中である。

症例-3

患者：山○み○殿 68歳 女性 主婦

初診：1976年11月13日

主訴：膀胱炎を繰り返すため精査の目的で当科を受診した。

家族歴：同胞8名のうち4名が癌死している。その内訳は喉頭癌、子宮癌、胃癌および肝癌である。

既往歴：16年前に膀胱腫瘍のため TUR がおこなわれている。

入院時諸検査成績：

血液所見；RBC 445×10^4 , Hb 13.3 g/dl, Ht 40%, WBC 4,700

血液生化学的所見；TP 7.4 g/dl, BUN 20 mg/dl, creatinine 1.4 mg/dl, Na 141 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 104 mEq/L, ALP 134 mU/ml, LDH 148 mU/ml, ヲ氏反応(-)

内視鏡検査と尿道造影法により尿道腫瘍の診断で、同年12月21日、尿道周囲に ^{60}Co 針打ち込み術を施行した。その後、左水腎症のため、1979年6月某病院で左腎摘除術を施行された。1982年1月に排尿困難のため来院し、精査の結果、尿道狭窄と診断し本年1月26日経尿道的膀胱頸部切除術を施行した。その後、2月頃よりパペニコラ尿細胞診 class V (Fig. 14) となり、内視鏡検査をおこなったが尿道、膀胱に腫瘍を疑わせる所見は認められず、膀胱の random biopsy も正常所見であった。排泄性腎盂造影では残腎と尿管に軽度の水腎症と水尿管像を認めるが充盈欠損を示す腫瘍所見は認められない (Fig. 15)。逆行性腎盂造影では尿管中部にやや狭い部位があり、軽度の水腎症を呈するが、腫瘍を疑わせるあきらかな悪性像は認められない (Fig. 16)。右残腎尿管尿によるパペニコラ細胞診は class V と診断されたため、右残腎上部尿路の

carcinoma in situ と考え、フトラフルを投与し、現在外来通院せしめ経過観察中である。

症例のまとめ

以上記述した3症例についてまとめてみると、その共通点はパパニコラ細胞診が陽性となった後に、内視鏡検査、排泄性腎盂造影、逆行性腎盂造影を施行したにもかかわらず、腎盂、尿管、膀胱、尿道に内腔突出型の腫瘍ないしは腫瘍像所見は認められず、膀胱粘膜の random biopsy 検査結果でも carcinoma in situ は発見できず、繰り返しおこなわれた尿管カテーテル尿のパパニコラ細胞診をおこなってはじめて上部尿路 carcinoma in situ と診断することができた点にある。うち1症例は左腎尿管全切除術、右尿管全切除術と右腎造瘻術をおこなったが、組織学的検査で左腎盂と尿管で carcinoma in situ、右尿管では dysplastic epithelium が発見された。

考 察

上部尿路腫瘍（腎盂腫瘍と原発性尿管腫瘍）についての報告は近年増加の傾向にあり、もはや稀有な疾患とは言いがたい。この疾患の増加の原因として診断技術の向上、泌尿器科医の関心のたかまり、高齢者の増加などが挙げられるが、今日ではそのほかに上部尿路腫瘍それ自体の増加も指摘されている。しかし、このような状況下にあっても上部尿路に限定された carcinoma in situ についての報告はきわめてまれである。診断技術の進歩と尿細胞診の普及により尿路上皮内癌、carcinoma in situ の早期診断は容易になってきている。尿細胞診が陽性であるにもかかわらず、内視鏡的にもX線診断学的にも尿路系にあきらかな腫瘍を発見できない患者の取り扱いに問題が生じている。とくに問題となる症例は膀胱粘膜の random biopsy をおこなっても膀胱粘膜に carcinoma in situ が発見されず、上部尿路尿の細胞診が陽性で、排泄性腎盂造影や逆行性腎盂造影をおこなってもあきらかな腫瘍陰影のない症例である。

このような場合 Gill⁷⁾ は上部尿路の brushing 法により得られた尿沈渣を検索し、尿管と腎盂内に疑わしい部位を推定したのち、定期的にX線検査をおこないながら腫瘍の発見に努めている。

確定診断されるまでの期間に carcinoma in situ が invasive tumor になる可能性もあるが、最近の報告⁸⁻¹⁰⁾では in situ stage から invasive stage に移行する期間は従来考えられていた^{11,12)}以上に長期であると言われている。しかし、Khan⁵⁾のように、膀胱の場合と比べて上部尿路の carcinoma in situ

の invasive tumor への移行期間が長いのか短いかはさだかでないという未解決の問題としている人もある。Murphy ら⁶⁾の報告では細胞診陽性後4年経過してから根治手術をおこなった症例では invasion はまだ認められなかったという。われわれの症例-1でも上部尿路細胞診陽性後1年半を経てから根治手術をおこなったが invasion の所見はなかった。

上部尿路の carcinoma in situ の診断で一番重要なことは、まず腎盂尿または尿管尿中に癌細胞を発見することであり、さらに brushing 法によりその局在部位の発見に努めることである。しかし、細胞診検査に共通して言えることであるが、その陽性率は悪性度の高い程高率で、carcinoma in situ が well differentiated tumor の場合の尿中細胞診の陽性率は非常に低い¹³⁾。自験例においては3症例ともに上部尿路細胞診は陽性であるが、根治手術にもとずき病理組織学的に裏付けができたのは現時点では1症例のみである。

治療法に関しては腎尿管全摘除術がもっとも良いとされているが、上部尿路の細胞診陽性という検査結果以外は自覚症状もまったくなく、排泄性腎盂造影も逆行性腎盂造影にも異常所見の認められない症例に腎尿管全摘除術を執行する場合は、いかに治療の原則とはいえ、いろいろな難しい問題が生ずる。ひとつには患者とその家族への説得であり、今ひとつは術者自身の手術への遲疑逡巡である。症例-1は職業性尿路腫瘍のため比較的説得しやすい環境にあったが、これが自然発生尿路腫瘍の症例では簡単ではないことが想像される。ましてや両側上部尿路尿細胞診陽性例や単腎または残腎上部尿路細胞診陽性例ではいかなる方法が最良であるか困惑する。悪性腫瘍に対する根治療法を踏まえて考えれば、両側腎尿管全摘除術または残腎尿管全摘除術をおこない、その後は人工透析療法か腎移植に委ねることになるが、腎移植の適応基準から考えれば、高齢者であり、かつ担癌患者への腎移植は禁忌である。

われわれの根治手術症例は術後11カ月で全身衰弱で死亡している。Murphy ら⁷⁾が報告しているごとく、もし carcinoma in situ の invasive tumor への移行期間が長期であるのであれば今回の根治手術療法が最適であったかどうか反省の余地が残る。上部尿路細胞診陽性の他の2症例は経口的に抗癌剤を投与しながら定期的に排泄性腎盂造影、逆行性腎盂造影や腎尿管の brushing 法などをおこないながら腫瘍の発見に努めている。

尿管の carcinoma in situ は浸潤性膀胱癌に併発

している場合が多い^{8,14,15)}，そしてその予後が不良であるゆえんは浸潤性膀胱癌の進展によるもので，尿管の carcinoma in situ によるものではないといわれている⁵⁾。

結 語

上部尿路上皮内癌 1 例を含む腎盂尿細胞診陽性の 3 症例を報告し，若干の文献的考察をおこなった。

本論文の要旨は第20回日本癌治療学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Bibbo M, Gill WB and Harris MJ: Retrograde brushing as a diagnostic procedure of ureteral, renal pelvic and renal calyceal lesions. *Acta cytologica* **18**: 137~141, 1974
- 2) Cullen TH, Pophan RR and Voss HJ: Urine cytology and primary carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* **41**: 230~236, 1972
- 3) Wagle DG, Moore RH and Murpy GP: Primary carcinoma of the renal pelvis. *Cancer* **33**: 1642~1648, 1974
- 4) Stragier M, Desmet R, Denys H, Vergison R and Vanvuchelen J: Primary carcinoma in situ of renal pelvis and ureter. *Brit J Urol* **52**: 401, 1980
- 5) Khan AU, Farrow GM, Zincke H, Utz RC and Greene LF: Primary carcinoma in situ of the ureter and renal pelvis. *J Urol* **121**: 681~683, 1979
- 6) Murphy WM, von Buedingen RP and Poley RW: Primary carcinoma in situ of renal pelvis and ureter. *Cancer* **34**: 1126~1130, 1974
- 7) Gill WB, Lu CT and Thomsen S: Retrograde brushing: a new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral, renal pelvic and renal caliceal lesions. *J Urol* **109**: 573~578, 1973
- 8) Farrow GM, Utz DC and Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* **36**: 2495~2501, 1976
- 9) Farrow GM, Utz DC, Rife CC and Greene LF: Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res* **37**: 2794~2798, 1977
- 10) Marshall VF and Seybolt JF: Early detection but delayed appearance of a bladder tumor. *J Urol* **118**: 175, 1977
- 11) Melamed MR, Voutsas NG and Grabstald H: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer* **17**: 1533~1545, 1964
- 12) Utz DC, Hanash KA and Farrow GM: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **103**: 160~164, 1970
- 13) Zincke H, Aguilo JJ, Farrow GM, Utz DC and Kahn AU: Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* **116**: 781~783, 1976
- 14) Culp OS, Utz DC and Harrison EG Jr: Experiences with ureteral carcinoma in situ detected during operations for vesical neoplasms. *J Urol* **97**: 679~682, 1967
- 15) Sharma TC, Melamed MR and Whitmore WF Jr: Carcinoma in situ of the ureter in patients with bladder carcinoma treated by cystectomy. *Cancer* **26**: 583~587, 1970

(1983年1月7日受付)